

Prévention primaire de la maladie athéromateuse : un objectif prioritaire, dépister le haut risque cardiovasculaire

A. Simon, G. Chironi

La prévention primaire cardiovasculaire a pour objet d'identifier les sujets asymptomatiques à haut risque cardiovasculaire pour leur réserver les traitements de réduction de risque les plus appropriés. Plusieurs outils diagnostiques et pronostiques complémentaires existent à l'heure actuelle pour détecter le haut risque coronarien, cérébrovasculaire et artériel périphérique. Une première étape repose sur la mesure des facteurs de risque cardiovasculaire, qui peut conduire au diagnostic de haut risque, qu'il existe un ou plusieurs facteurs de risque majeurs sévères (« risque coronarien équivalent »), ou que le risque multifactoriel, intégrant plusieurs facteurs de risque modérés et calculé par un score de risque, soit élevé. Une deuxième étape diagnostique, qui concerne les sujets non étiquetés à haut risque par leurs facteurs de risque traditionnels, repose sur la détection non invasive de l'athérosclérose infraclinique au moyen de divers marqueurs artériels structuraux et fonctionnels. Une troisième étape a pour objet la détection d'ischémie myocardique qui peut contribuer à l'évaluation diagnostique et pronostique des sujets à plus haut risque. La mise en pratique de cette stratégie du haut risque souffre encore d'un manque de standardisation mais elle devrait permettre d'améliorer le rapport coût-efficacité de la prévention des maladies cardiovasculaires en prévention primaire.

Mots clés : Athérosclérose infraclinique ; Dépistage ; Facteurs de risque ; Haut risque ; Ischémie myocardique ; Prévention ; Score de risque multifactoriel

Plan

- **Position du problème** 1
- **Mesure des facteurs de risque** 1
  - Facteur de risque sévère 2
  - Haut risque multifactoriel 2
  - Considérations géographiques 3
  - Risque d'accident extracoronaire 3
- **Détection d'athérosclérose infraclinique** 3
  - Athérosclérose et risque cardiovasculaire 3
  - Marqueurs structuraux d'athérosclérose infraclinique 4
  - Marqueurs fonctionnels d'athérosclérose infraclinique 5
  - Autres atteintes d'organes cibles 5
  - Choix du test d'athérosclérose infraclinique 5
- **Ischémie myocardique silencieuse** 5
  - Utilité diagnostique en prévention primaire 6
  - Utilité pronostique en prévention primaire 7
- **Conduite pratique** 7
  - Sujet classé à haut risque par les facteurs de risque 7
  - Sujet classé à risque intermédiaire par les facteurs de risque 7
  - Sujet classé à bas risque par les facteurs de risque 7
- **Conclusion** 7

Position du problème

Malgré les progrès du dépistage et du traitement des facteurs de risque cardinaux – hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète et tabagisme – les maladies cardiovasculaires restent la première cause de mortalité [1, 2]. Une solution préconisée pour diminuer la mortalité cardiovasculaire est de

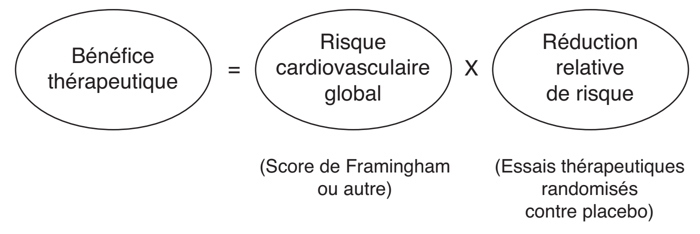


Figure 1. Bénéfices attendus d'un traitement préventif.

dépister prioritairement en prévention primaire les sujets à forte probabilité d'accident cardiovasculaire dans les 10 ans à venir, et de les traiter de façon vigoureuse adaptée à leur niveau de risque [2]. En effet, les bénéfices attendus de la prévention sont directement proportionnels à la réduction relative de risque par le traitement préventif, et au risque cardiovasculaire multifactoriel (Fig. 1). Dans ce but, plusieurs directives internationales utilisent les avancées acquises dans le diagnostic du risque cardiovasculaire, notamment l'estimation du score de risque global et la détection d'athérosclérose infraclinique, pour définir une nouvelle stratégie de dépistage du haut risque cardiovasculaire. Cette stratégie comporte trois étapes : mesure des facteurs de risque, détection d'athérosclérose infraclinique, et recherche d'ischémie myocardique [3-6].

Mesure des facteurs de risque

Cette étape est nécessaire mais pas toujours suffisante pour diagnostiquer un haut risque cardiovasculaire en prévention primaire. Le diagnostic de haut risque est établi en présence d'un facteur de risque sévère, même isolé, ou de multiples facteurs de risque modérés.

Tableau 1.
Définition du haut risque cardiovasculaire (risque coronarien équivalent) [4, 5].

Prévention secondaire	Antécédents personnels de : – syndrome coronaire aigu, angor avec coronaropathie documentée, revascularisation coronaire, ischémie ou infarctus silencieux – accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, endartériectomie carotidienne – AOMI symptomatique
Athérosclérose infraclinique	Sténose carotidienne ≥ 50 % Sténose artérielle rénale Anévrisme de l'aorte abdominale asymptomatique AOMI asymptomatique (IPS < 0,90)
Diabète de type 2	Tout patient diabétique (NCEP-ATP III [3]) ou diabète compliqué d'atteinte rénale ou associé à > 2 facteurs de risque (AFSSAPS [7])
Monorisque sévère	PAS ≥ 180 et/ou PAD ≥ 110 mmHg Cholestérol total ≥ 3,20 et/ou LDL ≥ 2,40 g/l
Haut risque multifactoriel	Risque coronaire à 10 ans (Framingham) ≥ 20 %

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; IPS : index de pression systolique ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé.

Tableau 2.
Mesure des facteurs de risque traditionnels.

NECP-ATP III [5]	Framingham [5, 8, 9]
Homme ≥ 45 ans	Âge
ou femme ≥ 55 ans	Sexe (homme/femme)
Hypertension artérielle (PAS ≥ 140 et/ou PAD ≥ 90 mmHg et/ou traitement antihypertenseur)	PAS (mmHg)
Hypercholestérolémie (LDL ≥ 1,90 ; 1,60 ; 1,30 g/l selon le niveau de risque)	Cholestérol total (mmol/l ou g/l)
Hypo-HDL-émie * (HDL > 0,40 g/l)	Cholestérol HDL (mmol/l ou g/l)
Tabagisme (>1 cig./j dans le mois qui précède)	Tabagisme actuel (présence/absence)
Hérédité coronaire (IDM ou mort subite chez les parents ou la fratrie, avant 55 ans (hommes) ou avant 65 ans (femmes)	Non pris en compte
Somme des facteurs de risque :	**Risque d'événement coronaire à 10 ans ** :**
0 à 1 : faible risque	< 10 % : faible risque
≥ 3 : risque intermédiaire à hauts Facteurs de risque sévères : risque coronarien équivalent (cf. Tableau 1)	10-20 % : risque intermédiaire ≥ 20 % : haut risque

IDM : infarctus du myocarde ; HDL : *high density lipoprotein* ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique.
* Si HDL > 0,60 g/l, soustraire un facteur de risque.
** Le score de Framingham peut être calculé au moyen de tables [10] ou d'algorithmes disponibles sur Internet [5] : http://hp2010.nhlbihin.net/atpiii/calculator.asp?usertype=prof.

Facteur de risque sévère

Le diabète de type II [5], surtout lorsqu'il est associé à d'autres facteurs de risque ou à une dysfonction rénale (protéinurie, microalbuminurie, et/ou baisse du débit de filtration glomérulaire) [7], confère un risque équivalent à celui d'une maladie coronaire avérée, dénommé pour cette raison « risque coronarien équivalent » (Tableau 1) [5]. Une hypertension artérielle sévère supérieure ou égale à 180 de systolique et/ou à 110 mmHg de diastolique, ou une hypercholestérolémie sévère supérieure à 3,20 g/l (ou un cholestérol *low density lipoprotein* [LDL] supérieur à 2,40 g/l) procurent aussi un haut risque cardiovasculaire [4] (Tableau 1). Ces conditions suffisent à justifier une prise en charge thérapeutique « agressive », notamment médicamenteuse (traitement spécifique du facteur de risque modifiable, statine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC], antiagrégant plaquettaire...), similaire à celle de la prévention secondaire.

Haut risque multifactoriel

Plus fréquente est la situation où coexistent chez un même individu plusieurs facteurs de risque d'intensité légère à modérée (hypertension, hypercholestérolémie, hypo-HDL-émie, tabagisme). Cette situation, souvent méconnue car touchant des individus en bonne santé apparente, est susceptible de procurer un risque cardiovasculaire élevé qu'il est primordial de détecter. Les facteurs de risque peuvent être soit énumérés et comptés, soit intégrés dans un modèle mathématique sous forme de score de risque (Tableau 2).

Score de risque

Le diagnostic de haut risque peut être établi par le calcul d'un score de risque global intégrant les facteurs de risque traditionnels. Le score nord-américain de Framingham [8, 9], plus utilisé que les autres scores de risque [4, 11], intègre l'âge, le sexe, le cholestérol total et le HDL, la pression artérielle systolique (PAS), et la présence ou l'absence de tabagisme actuel. La saisie de ces facteurs de risque dans une table [9] ou dans un programme informatique (NCEP ATP III [5, 8]) fournit la probabilité d'accident coronarien dans les 10 ans (Tableau 2). Le risque est élevé au-dessus de 20 %, intermédiaire entre 10 et 20 %, faible en dessous de 10 % [5, 8, 9]. Ainsi, le calcul du score de risque de Framingham d'un homme de 55 ans, asymptomatique, dont le cholestérol total est modérément élevé à 2,60 g/l, le cholestérol HDL légèrement diminué à 0,35 g/l, la PAS à 160 mmHg malgré la prise d'un médicament antihypertenseur, et qui fume quotidiennement une dizaine de cigarettes par jour, indique 30 % de probabilité d'accident coronarien à 10 ans. Malgré son apparente banalité, ce tableau clinique correspond à un risque élevé et justifie une prise en charge thérapeutique adéquate [5] (Tableau 1).

Facteurs de risque complémentaires

Le score de Framingham et les autres scores de risque apparentés ne tiennent pas compte de certains facteurs de risque complémentaires qui ont un rôle étiologique bien établi dans l'athérosclérose. Un antécédent familial de maladie coronaire ou de mort subite prématurée, avant 55 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme, chez au moins un parent du premier degré est un facteur de risque majeur (Tableau 2). Des recommandations sur la prise en charge des dyslipidémies comme le NCEP ATP III [5] et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) [7] l'incluent dans la liste des facteurs de risque traditionnels et définissent le haut risque comme la présence de plus de deux des cinq facteurs de risque suivants, associés à l'hypercholestérolémie : âge, hypertension, hypo-HDL-émie, tabagisme, et hérédité coronaire prématurée. D'autres facteurs de risque complémentaires comme le manque d'activité physique régulière, le syndrome dépressif et la précarité sont plus difficiles à quantifier [9], mais le risque cardiovasculaire réel est plus élevé en leur présence que le risque calculé par le score de Framingham.

Syndrome métabolique

Le surpoids, notamment abdominal, est un facteur de risque ignoré par le score de Framingham. Il constitue à lui seul un facteur de risque majeur lorsqu'il s'agit d'une obésité (index de masse corporelle [IMC] > 30 kg/m^2). Plus souvent, il est modéré

Tableau 3.
Critères diagnostiques du syndrome métabolique [10]. Le syndrome métabolique est défini comme l'association d'au moins 3 de ces critères.

Paramètre	Valeur seuil
Périmètre abdominal	
– homme	≥ 102 cm (≥ 94 cm *)
– femme	≥ 88 cm (≥ 80 cm *)
Triglycérides	≥ 1,5 g/l et/ou traitement hypotriglycéridémiant **
Cholestérol HDL	
– homme	< 0,4 g/l
– femme	< 0,5 g/l et/ou traitement hyper-HLD-émiant **
Pression artérielle	≥ 135 mmHg (PAS) et/ou 85 mmHg (PAD) et/ou traitement antihypertenseur
Glycémie	≥ 1,0 g/l et/ou traitement antidiabétique

PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; HDL : *high density lipoprotein*.
* Adaptation des seuils de périmètre abdominal à la population européenne.
** En pratique : fibrates ou acide nicotinique.

(IMC entre 25 et 30 kg/m^2), mais associé à d'autres facteurs de risque dans le cadre d'un syndrome métabolique [10]. Le diagnostic de syndrome métabolique (dont les critères les plus récents sont définis dans le Tableau 3) n'est pas synonyme de haut risque cardiovasculaire dont le diagnostic doit rester établi par le score de Framingham. Cependant, les sujets porteurs de syndrome métabolique sont potentiellement à haut risque car ils sont susceptibles d'évoluer vers le diabète de type 2 [10].

Facteurs de risque conditionnels

Certains marqueurs ne remplissent pas les critères requis pour définir un facteur de risque, mais peuvent participer à l'évaluation étiologique d'une athérosclérose non expliquée par le petit nombre, voire l'absence de facteurs de risque traditionnels et complémentaires. Parmi les facteurs de risque conditionnels, les plus utilisés sont la lipoprotéine (a), l'homocystéine, les marqueurs d'inflammation comme le fibrinogène plasmatique et la protéine C réactive (CRP) ultrasensible, les apolipoprotéines A et B, et le cholestérol non HDL calculé comme la différence entre le cholestérol total et le cholestérol HDL [5, 9].

Considérations géographiques

Score de risque européen

L'application du score de Framingham à des populations à moindre risque que la population nord-américaine, comme la population française [4], surestime le risque cardiovasculaire [12, 13]. En pratique, pour atténuer cette surestimation, le risque de Framingham peut être divisé par un facteur arbitraire de l'ordre de 1,5 à 2 comme cela est proposé en France. Il est probablement moins hasardeux d'utiliser des scores appropriés à des pays spécifiques comme l'Angleterre, l'Écosse, l'Allemagne, la Nouvelle-Zélande, la France [4, 11]. Cependant, la fiabilité et la validité de ces différents scores sont plus ou moins discutables. Parmi eux, le score européen (SCORE), dérivé d'études européennes prospectives, est probablement le plus solide et le plus représentatif [4]. Il intègre l'âge, le sexe, la PAS, le cholestérol total ou le rapport cholestérol total/HDL, et le tabagisme, pour calculer la probabilité de décès cardiovasculaire dans les 10 ans à venir, le haut risque étant défini comme supérieur à 5 %. Pour tenir compte du gradient de risque existant entre le Nord et le Sud de l'Europe, le calcul du score européen est différent dans les pays européens du Nord à haut risque, et dans les pays du Sud, incluant la France, qui sont à faible risque [4].

Approche mondialisée du risque cardiovasculaire

Comme plus de 80 % des maladies cardiovasculaires surviennent dans les pays en voie de développement où la valeur prédictive des facteurs de risque n'est pas solidement établie, une étude cas-témoin (Interheart) des facteurs de risque d'infarctus du myocarde aigu a été réalisée dans 52 pays représentant tous les continents [14]. Elle a montré que neuf facteurs – anomalies lipidiques, tabagisme, hypertension artérielle, diabète, obésité abdominale, facteurs psychosociaux, consommation de fruits et légumes, alcoolisation, et niveau d'activité physique – expliquent 90 % du risque d'infarctus chez l'homme et 94 % du risque chez la femme dans toutes les régions du monde [14]. Une stratégie diagnostique mondialisée du risque cardiovasculaire devrait donc dépister tous ces facteurs de risque.

Risque d'accident extracoronaire

Risque d'accident cérébral ischémique

Le « risque cardiovasculaire », généralement synonyme de « risque coronarien », ignore souvent l'accident cérébral ischémique, cause majeure de décès et d'incapacité. Or, tous les facteurs de risque coronariens, traditionnels et complémentaires, sont aussi des facteurs de risque d'accident cérébral ischémique, en particulier l'hypertension artérielle, le tabac, l'obésité et le diabète [15]. Cependant, il existe des facteurs de risque plus spécifiques comme :

- les caractéristiques ethniques en particulier noire, chinoise et japonaise ;
- les antécédents familiaux d'accidents vasculaires cérébraux ;
- les antécédents personnels de fibrillation auriculaire non valvulaire, ou d'autre pathologie cardiaque emboligène (cardiomyopathie dilatée, valvulopathie, anomalie congénitale intracardiaque comme le foramen ovale perméable, infarctus du myocarde ancien, pontage coronaire ou autre chirurgie cardiaque) [15].

D'autres facteurs de risque d'accident cérébral ischémique sont moins bien documentés comme l'excès de consommation d'alcool, l'utilisation de substances illicites, et les états d'hypercoagulabilité (anticorps antiphospholipides, mutation du facteur V de Leiden, mutation de la prothrombine, déficit en protéine C ou S, déficit en antithrombine III, tous associés au risque veineux thromboembolique mais n'ayant pas clairement démontré leur implication dans la thrombose artérielle cérébrovasculaire) [15]. Enfin, des adaptations du modèle de Framingham permettent de calculer le risque d'accident vasculaire cérébral à partir de l'âge, du sexe, de la pression artérielle systolique, et de la présence ou non de traitement antihypertenseur, de diabète, de tabagisme, d'antécédent de maladie coronaire, et d'hypertrophie ventriculaire gauche [15]. Ce score est beaucoup moins utilisé que le score de risque coronaire et sa fiabilité clinique mérite d'être mieux testée [15].

Risque de maladie artérielle périphérique

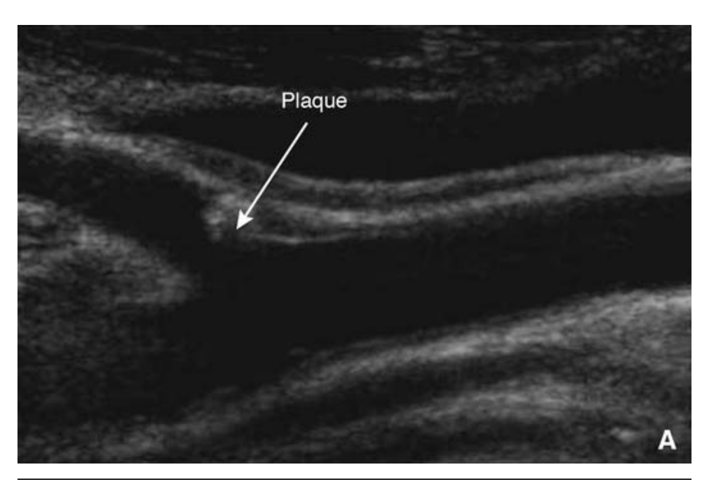
Les facteurs de risque de maladie artérielle périphérique (artériopathie oblitérante des membres inférieurs, anévrisme de l'aorte abdominale) ne diffèrent pas de ceux des autres localisations de la maladie athéromateuse [16]. L'âge et le sexe sont particulièrement importants car la maladie artérielle périphérique est plus fréquente chez le sujet âgé et chez l'homme. Le diabète et le tabagisme sont aussi deux facteurs étiologiques majeurs [16]. La coexistence de plusieurs facteurs de risque augmente le risque de maladie artérielle périphérique [16]. Cependant, aucun score multifactoriel n'a été spécifiquement développé pour prédire ce risque, bien que le modèle de Framingham permette d'estimer un risque global de maladie cardiovasculaire incluant, outre le risque coronarien et cérébrovasculaire, le risque artériel périphérique [8].

■ Détection d'athérosclérose infraclinique

Athérosclérose et risque cardiovasculaire

Prévention secondaire

Indépendamment des facteurs de risque potentiellement associés, une maladie coronaire avérée ou l'une des maladies athéromateuses extracoronaires suivantes : accident vasculaire



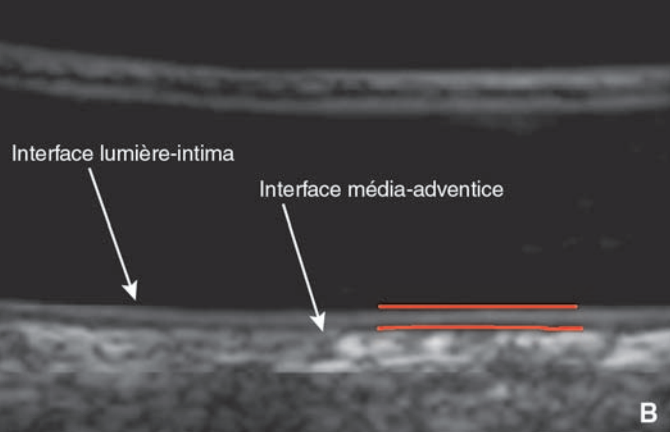


Figure 2. Détection échographique de plaque(s) athéromateuse(s) (A) et mesure échographique de l'épaisseur intima-média carotidienne (B).

cérébral ischémique ou accident ischémique transitoire, sténose carotidienne asymptomatique de plus de 50 %, anévrisme de l'aorte abdominale, sténose rénovasculaire de plus de 50 %, artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI) avec claudication intermittente, représentent un risque très élevé de l'ordre de 3 à 10 % d'incidence annuelle d'accident coronarien. Ce très haut risque est dénommé « risque coronarien équivalent » [5] (Tableau 1).

Prévention primaire

Plusieurs études démontrent que la maladie artérielle infraclinique a la capacité de prédire le risque d'accident cardiovasculaire en prévention primaire. La détection d'athérosclérose infraclinique représente donc un outil complémentaire, voire alternatif, au dépistage des facteurs de risque pour établir le diagnostic de haut risque cardiovasculaire [3-6, 9, 10]. Son intérêt est d'autant plus grand que la majorité des complications cardiovasculaires en prévention primaire frappe des individus avec peu ou pas de facteurs de risque [17]. De nombreux tests non invasifs peuvent actuellement détecter la maladie artérielle infraclinique [3, 6, 10, 18]. Certains mesurent des marqueurs structuraux : épaisseur intima-média et plaques athéromateuses par échographie bidimensionnelle, calcifications coronaires par scanner, et index des pressions systolique cheville/bras par mesures de pression distale. D'autres tests mesurent des marqueurs fonctionnels : vasodilatation débit dépendante de l'artère humérale par échographie, vitesse de propagation de l'onde de pouls par enregistrement mécanographique ou échographique. D'autres enfin, détectent des lésions d'organe cible comme l'hypertrophie ventriculaire gauche ou la dysfonction rénale.

Marqueurs structuraux d'athérosclérose infraclinique

Plaques artérielles périphériques

La plaque forme une saillie focalisée de plus de 1,5 mm d'épaisseur dans la lumière artérielle (Fig. 2). Cette saillie est détectable par échographie dans les carotides, l'aorte abdominale et les fémorales avec une reproductibilité de 90 à 100 % [19]. Lorsqu'un site artériel contient au moins une plaque, il est considéré comme atteint [19]. Le degré de diffusion de l'athérosclérose est estimé par le nombre de sites atteints [19]. Une étude prospective chez des hommes d'âge moyen a montré que la présence de plaque carotidienne était associée à une incidence annuelle d'infarctus du myocarde de 2,9 %. À l'inverse, l'absence de plaque carotidienne était associée à une incidence annuelle d'infarctus du myocarde de 0,8 % [20, 21]. Une autre étude transversale a montré que les sujets porteurs de deux ou trois sites atteints avaient un risque d'accident coronarien deux fois plus élevé que ceux indemnes de plaque ou qui n'avaient qu'un seul site atteint [19, 21].

Épaisseur intima-média carotidienne

L'épaisseur intima-média carotidienne est mesurée par échographie à haute résolution. Elle représente la distance entre les deux interfaces échogéniques séparant la lumière artérielle de l'intima et la média de l'adventice (Fig. 2) [21]. Sa mesure est simple, précise et reproductible grâce au recours à des logiciels d'analyse d'image automatisée. Elle est quantitative, ce qui permet d'en suivre la progression ou la régression au cours du temps [22]. L'épaisseur intima-média n'est pas synonyme d'athérosclérose lorsque sa mesure est restreinte à l'artère carotide primitive car cette portion de l'artère est généralement indemne d'athérosclérose. Elle peut alors représenter un processus hypertrophique de la média, induit par exemple par l'âge ou l'hypertension. En revanche, lorsque la mesure est moyennée sur plusieurs sites comme la carotide primitive, la bifurcation carotidienne et la carotide interne, elle est considérée comme un marqueur d'athérosclérose car la présence de plaque est fréquente dans la bifurcation carotidienne et dans la carotide interne [22]. Quel que soit le site de sa mesure, l'épaisseur intima-média est augmentée en présence des facteurs de risque majeurs (hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète et tabagisme). Elle est reliée positivement à la plupart des facteurs de risque conditionnels (lipoprotéine (a), homocystéine, fibrinogène plasmatique, polymorphismes génétiques, facteurs psychosociaux) [22]. Enfin, elle est augmentée en présence de certaines atteintes d'organe cible : leucoaraïose cérébrale, hypertrophie ventriculaire gauche, calcifications coronaires, microalbuminurie, baisse des index de pression systolique cheville/bras [22]. Ces données indiquent que l'épaisseur intima-média carotidienne est un intégrateur anatomique des multiples facteurs mécaniques et biologiques qui agressent les parois artérielles au cours du temps [22]. Des études prospectives de populations asymptomatiques sans maladie clinique cardiovasculaire ont montré que les valeurs élevées d'épaisseur intima-média carotidienne (> 95e percentile ou 3e tertile) étaient associées à une incidence d'accident coronaire de 1,2 à 1,6 % par an [21-24]. À l'inverse, les plus basses valeurs d'épaisseur intima-média sont associées à une très faible incidence annuelle d'accident coronarien, inférieure à 0,4 % [21-24].

Calcifications coronaires

Les calcifications coronaires, situées dans l'intima des artères coronaires épicardiques, constituent un marqueur spécifique d'athérome coronaire [25]. Le scanner ultrarapide (*electron beam computed tomography* [EBCT]) ou hélicoïdal, permet de les détecter de façon non invasive et d'en estimer la quantité [25]. Celle-ci est reliée positivement aux facteurs de risque comme l'hypertension artérielle, le diabète, l'hypercholestérolémie et le tabagisme [19, 25]. Des études prospectives chez des hommes asymptomatiques issus de la population générale montrent que de grandes quantités de calcium coronaire (score calcique > 300 ou 400) sont associées à une incidence annuelle d'accident coronaire de 2 à 3 %. À l'inverse, l'absence de calcium coronaire est associée à une très faible incidence d'accident coronarien, inférieure ou égale à 0,6 % par an [21, 25, 26].

Index de pression systolique

L'index de pression systolique cheville/bras est le rapport entre la pression systolique mesurée à la cheville par stéthoscope doppler (artère tibiale) et la pression systolique humérale. L'abaissement de cet index au-dessous de 0,90 traduit une

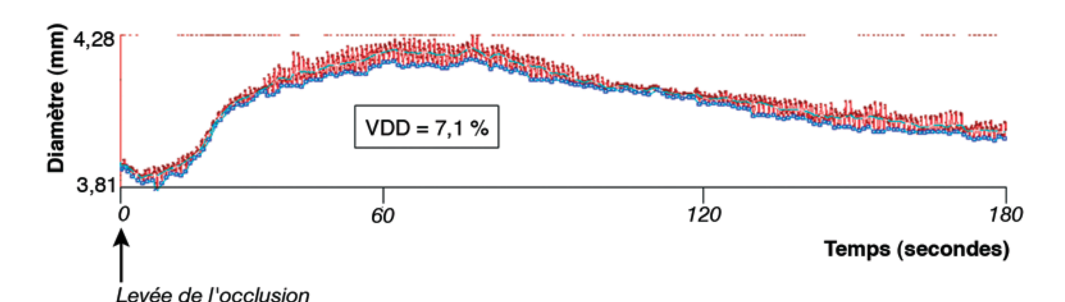


Figure 3. Mesure de la fonction endothéliale par vasodilatation débit-dépendante (VDD) de l'artère humérale.

AOMI asymptomatique [3]. Une étude prospective de population asymptomatique âgée de plus de 65 ans et indemne de maladie cardiovasculaire a montré qu'un index de pression systolique abaissé au-dessous de 0,90 était associé à une incidence annuelle d'accident coronarien de 1,6 %. À l'inverse, un index de pression systolique de plus de 0,90 était associé à une incidence annuelle d'accident coronarien de 0,8 % [21]. Cependant l'abaissement de l'index de pression systolique est rare dans la population générale et sa recherche doit être réservée aux sujets âgés de plus de 65 ans, et/ou exposés au risque de maladie artérielle périphérique du fait d'un tabagisme ou d'un diabète.

Marqueurs fonctionnels d'athérosclérose infraclinique

Vasodilatation débit-dépendante

La vasodilatation débit-dépendante est mesurée par imagerie échographique de l'artère humérale au cours d'une augmentation du débit sanguin pendant 45 à 60 secondes, consécutive à la levée d'une ischémie de l'avant-bras et de la main induite par un garrot gonflé à pression suprasystolique pendant 5 minutes [27]. L'hyperhémie réactive postischémique augmente les forces de cisaillement du courant sanguin appliquées à l'endothélium. Cette augmentation de cisaillement est un stimulus de libération endothéliale d'oxyde nitrique (NO), ce qui a pour effet de dilater l'artère [27]. Des algorithmes sophistiqués d'analyse d'image permettent de mesurer l'évolution continue du diamètre artériel au cours de l'hyperhémie et de calculer son pourcentage de dilatation maximale par rapport au diamètre basal [28] (Fig. 3). Des études menées chez des patients porteurs de divers facteurs de risque suggèrent que la vasodilatation débit-dépendante reflète les effets intégrés des facteurs de risque [27]. L'intérêt majeur de ce test est de révéler une anomalie fonctionnelle de la paroi artérielle qui précède l'athérosclérose. Cela permet de diagnostiquer la maladie artérielle à son début, notamment chez un sujet jeune encore indemne d'athérosclérose. Des études prospectives encore peu nombreuses suggèrent aussi que la vasodilatation débit-dépendante pourrait identifier des sujets menacés de future complication cardiovasculaire [27]. Néanmoins, les difficultés techniques du test et les incertitudes sur sa valeur pronostique le font plutôt réserver à des protocoles de recherche clinique et à des essais thérapeutiques menés par des laboratoires hautement expérimentés.

Rigidité artérielle

La rigidité artérielle reflète la composante scléreuse de l'athérosclérose. Elle est détectable par mesure des mouvements de la paroi artérielle ou de la vitesse de l'onde de pouls, ou par analyse du contour de l'onde de pouls [29]. La variation du diamètre artériel au cours du cycle cardiaque (distension systolodiastolique) peut être mesurée au niveau de l'artère humérale, carotide, ou fémorale par échographie à haute résolution et analyse d'image informatisée (système *« écho-tracking »*) [29]. La mesure concomitante de la pression artérielle instantanée, généralement par tonométrie « d'aplanation », permet de calculer le module élastique, ou index de rigidité, qui relie la variation de pression artérielle au cours du cycle cardiaque à la variation de diamètre artériel [30, 31]. La vitesse de l'onde de pouls est calculée à partir de la mesure de l'intervalle de temps séparant les pieds de deux ondes de pouls enregistrées simultanément à deux sites artériels situés à une distance connue. Ces ondes sont enregistrées par mécanographie, tonométrie, ou vélocimétrie doppler [31]. Ces méthodes ont montré que la rigidité des artères dépendait du vieillissement, de la pression artérielle, et d'autres facteurs de risque comme le diabète ou le tabac [29-31]. Des études prospectives de groupes particuliers de patients, notamment insuffisants rénaux, suggèrent que la rigidité artérielle pourrait augmenter le risque de complications cardiovasculaires [32, 33]. Cependant, la mesure de la rigidité artérielle comporte des limitations d'ordre méthodologique et/ou pronostique, qui la font réserver à des protocoles de recherche clinique ou à des essais thérapeutiques.

Autres atteintes d'organes cibles

L'hypertrophie du ventricule gauche est détectée par échocardiographie avec une sensibilité plus grande que par électrocardiogramme (ECG). Elle est définie comme une masse ventriculaire gauche de plus de 125 g/m^2 chez l'homme et de plus de 110 g/m^2 chez la femme. Elle prédit bien le risque cardiovasculaire de l'hypertendu [6]. La baisse du débit de filtration glomérulaire en dessous de 60 ml/min/1,73 m^2, calculé en fonction de la créatininémie par la formule de Cockcroft et Gault ou la formule MDRD, la présence d'une protéinurie supérieure à 300 mg/j ou d'une microalbuminurie supérieure à 30 mg/j même si le débit de filtration glomérulaire est normal, reflètent une dysfonction rénale et prédisent le risque cardiovasculaire, notamment chez le patient diabétique et l'hypertendu [6, 34].

Choix du test d'athérosclérose infraclinique

Puisqu'elle est capable de prédire le risque cardiovasculaire, la détection de l'athérosclérose infraclinique se justifie pleinement chez les sujets asymptomatiques classés dans la catégorie « risque intermédiaire » sur la base de leurs facteurs de risque traditionnels : ces sujets porteurs d'une athérosclérose infraclinique présentent en fait un risque plus élevé que celui prédit par la simple mesure de leurs facteurs de risque et peuvent être reclassés dans la catégorie « haut risque » (Fig. 4) [3]. Toutefois, le choix du meilleur marqueur d'athérosclérose à utiliser n'est pas encore standardisé et dépend beaucoup de l'équipement technique et de la compétence du laboratoire d'exploration vasculaire [3]. Cependant, un bon test d'athérosclérose doit remplir plusieurs critères de qualité : innocuité et sécurité, simplicité de la mesure, précision et reproductibilité, faible coût. Il doit surtout avoir la capacité de prédire un accident cardiovasculaire, indépendamment des facteurs de risque cardiovasculaire [18]. Les tests qui remplissent le mieux ces critères sont l'épaisseur intima-média carotidienne, la plaque échographique (limitée toutefois par sa nature qualitative et par le manque de standardisation de sa mesure), et les calcifications coronaires (malgré leur coût et la sophistication de leur mesure). La rigidité artérielle et la vasodilatation débit-dépendante de l'artère humérale ont encore des problèmes de précision, de reproductibilité et de standardisation de mesure et manquent de preuve suffisante pour établir leur capacité à prédire le risque. L'index de pression systolique cheville/bras est simple et utile chez les sujets les plus âgés, notamment fumeurs ou diabétiques. Enfin, les atteintes d'organe cible cardiaque et rénale sont utiles pour stratifier le risque cardiovasculaire des patients hypertendus et diabétiques [6].

■ Ischémie myocardique silencieuse

Sa détection repose classiquement sur l'ECG d'effort [35]. La scintigraphie cardiaque ou l'échocardiographie de stress peuvent

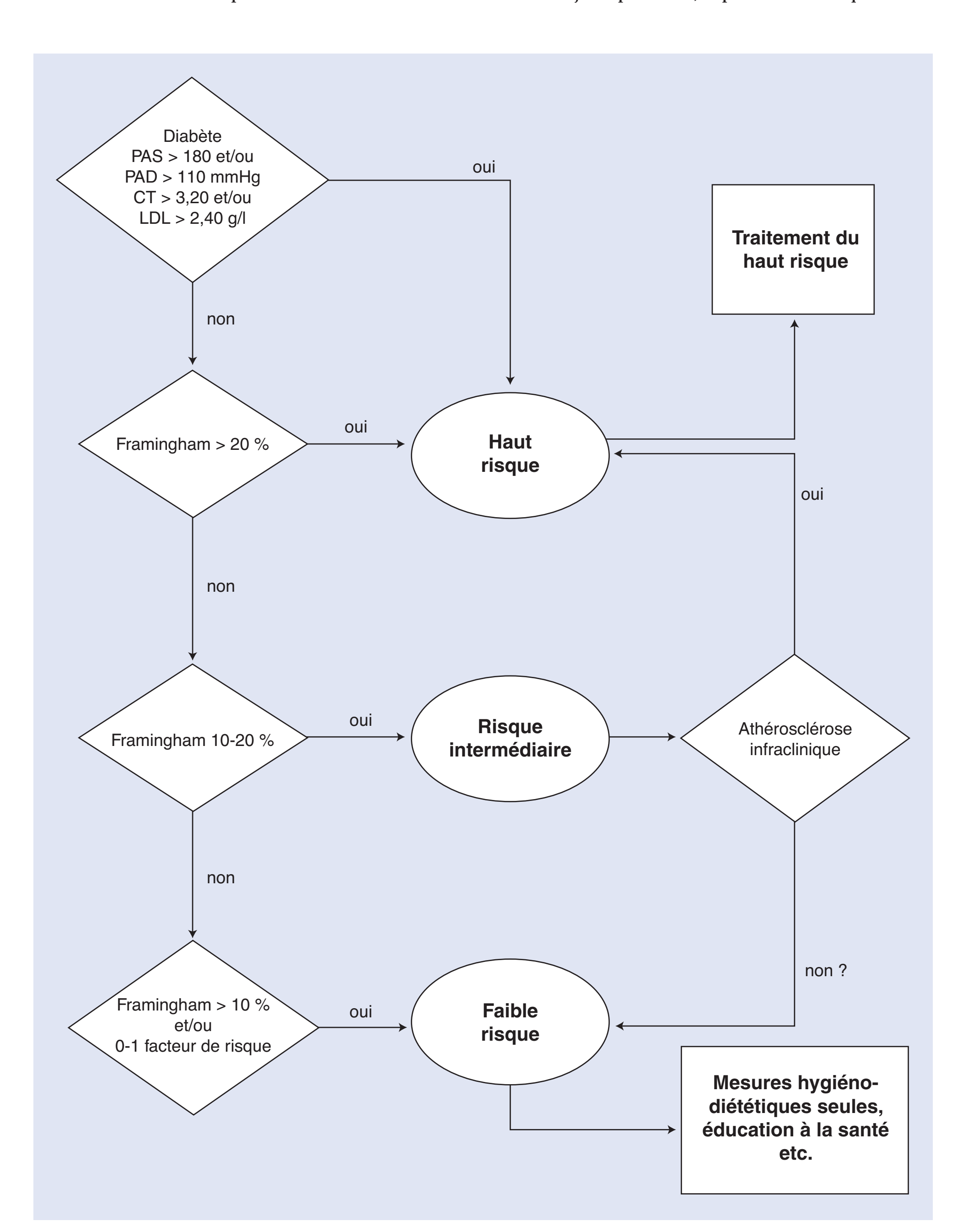


Figure 4. Arbre décisionnel. Stratification du risque cardiovasculaire reposant sur la mesure des facteurs de risque et sur la détection d'athérosclérose infraclinique. PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; LDL : *low density lipoprotein* ; CT : cholestérol total.

être utilisées pour améliorer la sensibilité et la spécificité de l'ECG d'effort [35]. Les techniques plus récentes comme la tomographie par émission de positons (TEP) et la résonance magnétique sont encore du domaine de la recherche [3]. L'ECG d'effort, largement utilisé chez des patients porteurs de maladie coronaire connue à des fins diagnostiques et pronostiques et pour suivre les effets des traitements [35], est d'utilité controversée chez des sujets asymptomatiques sans maladie coronaire connue [35].

Utilité diagnostique en prévention primaire

Elle dépend de la spécificité de cet examen, qui elle-même dépend du niveau de risque du sujet examiné. Chez un sujet à faible risque coronaire, un test d'effort positif est presque toujours un faux positif du fait de la loi de Bayes qui lie la probabilité d'un test positif de diagnostiquer une maladie à la probabilité prétest qu'a le sujet d'être atteint de cette maladie [3]. Si le sujet a une faible probabilité de maladie coronaire, du fait de son jeune âge, de son sexe féminin, ou de l'absence de facteurs de risque, un test d'effort positif aura donc une probabilité tout aussi faible de diagnostiquer une maladie coronaire, et sera, en règle générale, un faux positif. De par les conséquences psychologiques, professionnelles et iatrogènes potentielles d'une épreuve d'effort faussement positive, cet examen n'est donc pas recommandé chez les sujets asymptomatiques à risque cardiovasculaire faible ou intermédiaire [35]. À l'inverse, chez les sujets asymptomatiques à haut risque cardiovasculaire tels les diabétiques, les patients à facteurs de risque multiples et à score de Framingham très élevé, les insuffisants rénaux chroniques, et les sujets porteurs d'athérosclérose infraclinique étendue avec notamment des calcifications coronaires massives ou des plaques artérielles périphériques diffuses, la loi de Bayes indique que les faux positifs sont rares, et la positivité de l'ECG d'effort correspond généralement à une maladie coronaire sous-jacente [35]. Chez ces sujets, la valeur de l'ECG d'effort pour détecter une maladie coronaire sous-jacente peut être améliorée en ne tenant pas seulement compte du sous-décalage du segment ST, mais en analysant quatre autres paramètres : la capacité maximale d'exercice, la fréquence maximale atteinte (en pourcentage de la fréquence maximale théorique), la récupération de fréquence cardiaque 1 ou 2 mm après arrêt de l'effort, et la présence d'ectopie ventriculaire [36]. La scintigraphie cardiaque peut aussi améliorer la valeur diagnostique de l'ECG d'effort, particulièrement en cas d'hypertrophie ventriculaire gauche [35].

Utilité pronostique en prévention primaire

Chez les sujets porteurs de plusieurs facteurs de risque et ayant un risque de Framingham intermédiaire entre 10 et 20 % à 10 ans, un test d'effort positif peut fournir une information pronostique supplémentaire à celle des facteurs de risque et du score de Framingham, sur le risque d'accident cardiovasculaire ultérieur [3, 35, 37]. Cette information pronostique a comme principal intérêt de conduire à renforcer le traitement de réduction de risque, notamment médicamenteux. Le test d'effort est également utile pour prédire un futur accident coronarien chez les sujets asymptomatiques diabétiques ou insuffisants rénaux [35]. Néanmoins, un ECG d'effort négatif n'exclut pas la survenue ultérieure d'accident coronaire car l'infarctus du myocarde ou le décès coronaire surviennent souvent à la suite d'une rupture de plaque mineure indétectable par le test d'effort [35].

■ Conduite pratique (Fig. 4)

Il existe un relatif consensus entre les directives internationales pour que le dépistage des facteurs de risque constitue la première étape obligatoire du diagnostic de risque cardiovasculaire.

Cette étape peut être complétée de façon optionnelle par la détection d'athérosclérose infraclinique, voire d'ischémie myocardique. À l'inverse, certains experts considèrent que la détection d'athérosclérose devrait être la première étape diagnostique du risque cardiovasculaire ; les facteurs de risque seraient alors dépistés dans un second temps pour trouver une étiologie à l'athérosclérose et instaurer le traitement de réduction de risque visant à corriger les facteurs de risque modifiables.

Sujet classé à haut risque par les facteurs de risque

Un sujet classé à haut risque par la mesure des facteurs de risque ne nécessite pas, a priori, de recherche complémentaire d'athérosclérose infraclinique, car la découverte d'athérosclérose ne fera que conforter le diagnostic de haut risque et ne modifiera pas le traitement de réduction de risque. L'absence d'athérosclérose ne permettra pas non plus, dans l'état actuel des connaissances, de reclasser le sujet dans une catégorie de risque moins élevé ni d'alléger son traitement de réduction de risque. Seule la découverte d'une athérosclérose étendue, sous forme de plaques échographiques périphériques multiples ou de calcifications coronaires massives, pourrait représenter une justification à la recherche de maladie coronaire silencieuse sous-jacente par test d'effort.

Sujet classé à risque intermédiaire par les facteurs de risque

Un sujet classé à risque intermédiaire par la mesure des facteurs de risque peut bénéficier d'une détection d'athérosclérose infraclinique car la découverte d'athérosclérose conduirait à le reclasser dans la catégorie du haut risque et à renforcer en conséquence son traitement de réduction de risque, notamment médicamenteux [3]. Bien qu'en l'absence de preuve actuelle, l'absence d'athérosclérose infraclinique pourrait, à l'inverse, permettre de considérer que le sujet est à faible risque et d'éviter d'instaurer un traitement agressif de réduction de risque. Ainsi, l'abstention de traitements médicamenteux chez les sujets à risque intermédiaire sans athérosclérose infraclinique pourrait amortir le coût du dépistage de l'athérosclérose et induire des économies de santé substantielles.

Sujet classé à bas risque par les facteurs de risque

Un sujet à bas risque dépourvu de facteur de risque traditionnel ou complémentaire et porteur d'athérosclérose infraclinique significative est probablement à haut risque du fait de cette athérosclérose. Cependant, il ne peut bénéficier que d'un traitement de réduction de risque hygiéno-diététique, à l'exception peut être d'un traitement antiagrégant par faible dose d'aspirine surtout chez l'homme âgé de plus de 45 ans.

■ Conclusion

La mise en œuvre d'une stratégie diagnostique du haut risque cardiovasculaire en prévention primaire a pour but de lutter plus efficacement contre la maladie coronaire et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques. Les maladies cardiovasculaires surviennent souvent brutalement et inopinément chez des sujets en bonne santé apparente. Seul le traitement vigoureux et agressif de l'état de haut risque, et de son meilleur reflet, l'athérosclérose infraclinique, qui les précède de plusieurs années ou décennies, devrait permettre d'en prévenir la grande majorité.

■ Références

[1] Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;**355**:675-87.

[2] Preventive Cardiology. How can we do better? Proceedings of the 33rd Bethesda Conference. Bethesda, Maryland, USA. December 18, 2001. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:580-651.

[3] Smith Jr. SC, Greenland P, Grundy SM. AHA Conference Proceedings. Prevention conference V: Beyond secondary prevention : Identifying the high-risk patient for primary prevention: executive summary. *Circulation* 2000;**101**:111-6.

[4] De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;**24**:1601-10.

[5] Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002;**106**: 3143-421.

[6] 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. *J Hypertens* 2003;**21**:1011-53.

[7] Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique. Recommandations. AFSSAPS mars 2005 (www.afssaps.sante.fr).

[8] Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;**121**:293-8.

[9] Greenland P, Smith Jr. SC, Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation* 2001;**104**: 1863-7.

[10] Grundy SM, Hansen B, Smith Jr. SC, Cleeman JI, Kahn RA, American Heart Association. National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004;**109**: 551-6.

[11] Grundy SM. Primary prevention of coronary heart disease: integrating risk assessment with intervention. *Circulation* 1999;**100**:988-98.

[12] Empana JP, Ducimetiere P, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Ruidavets JB, et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *Eur Heart J* 2003;**24**:1903-11.

[13] Laurier D, Nguyen PC, Cazelles B, Segond P. Estimation of CHD risk in a French working population using a modified Framingham model. The PCV-METRA Group. *J Clin Epidemiol* 1994;**47**:1353-64.

[14] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;**364**:937-52.

[15] Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, et al. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2001;**32**:280-99.

[16] Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet* 2001;**358**:1257-64.

[17] Pitt B, Rubenfire M. Risk stratification for the detection of preclinical coronary artery disease. *Circulation* 1999;**99**:2610-2.